

PT/BR 03 / 00076

Rec PCT/PTO 09 DEC 2004



REC'D 18 JUL 2003

WIPO

PCT

X3


**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
**Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.**  
**Instituto Nacional da Propriedade Industrial**  
**Diretoria de Patentes**

**CÓPIA OFICIAL**

**PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE**

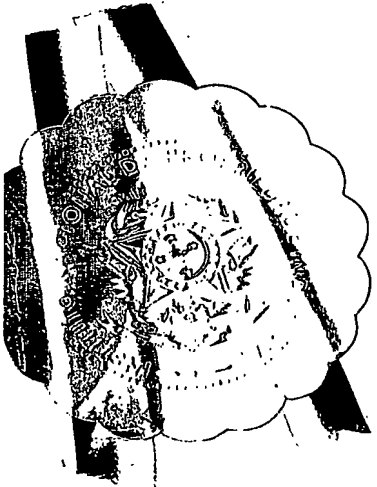
O documento anexo é a cópia fiel de um  
Pedido de Patente de Invenção  
Regularmente depositado no Instituto  
Nacional da Propriedade Industrial, sob  
Número PI 0202252-4 de 12/06/2002.

Rio de Janeiro, 24 de junho de 2003.

  
**GLORIA REGINA COSTA**  
Chefe do NUCAD  
Mat. 00449119

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**Best Available Copy**



INPI - RJ  
12 JUN 15 28 005745

DEPÓSITO DE PATENTE

Protocolo

Número (21)

## DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de  
Certificado de Adição



PI0202252-4

depósito

Espaço reservado para etiqueta (número e data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA**

1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

1.4 Endereço completo: **Av. Paoletti, 363 - ITAPIRA - São Paulo/S.P. - CEP:13970-000**

1.5 Telefone: **(19)863-9500**

FAX: **(19)863-9580**

( ) continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção

☐ 2.1.1. Certificado de Adição

☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

**INVENÇÃO**

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):  
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SOLÚVEL ESTÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONCENTRADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE"**

4. Pedido de Divisão do pedido nº \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, ( ) continua em folha anexa

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:  
Nº de depósito \_\_\_\_\_ Data de Depósito \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

( ) continua em folha anexa

7. **Inventor** ( ) Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)  
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: **DR. OGARI DE CASTRO PACHECO**

7.2 Qualificação: **Médico Industrial** *MS*

7.3 Endereço: **Rua D. Pedro I, n. 109, B. Nova Itapira – Itapira – São Paulo**

7.4 CEP: **13.970-000**

7.5 Telefone ( )

( X ) continua em folha anexa *2f*

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

( ) em anexo

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**  
(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

( ) em anexo

10. **Procurador (74):**

10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 0340**  
**C.G.C.: 86.915.246/0001-09**

10.2 Endereço: **RUA HERMENGARDA, 60 SALA 403 – MÉIER - Rio de Janeiro - RJ**

10.3 CEP: **20.710-010**

10.4 Telefone **(21)899-2920 e 899-2002**

11. **Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):**  
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

<input checked="" type="checkbox"/>	11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	<input type="checkbox"/>	11.5 Relatório descritivo	40 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.2 Procuração	01 fls.	<input type="checkbox"/>	11.6 Reivindicações	06 fls.
<input type="checkbox"/>	11.3 Documentos de prioridade	Fls.	<input type="checkbox"/>	11.7 Desenhos	01 fls.
<input type="checkbox"/>	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	<input type="checkbox"/>	11.8 Resumo	01 fls.
<input type="checkbox"/>	11.9 Outros (especificar): <b>Inventor (72) – folha anexa</b>				01 fls.
<input type="checkbox"/>	11.10 Total de folhas anexadas:				50 fls;

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 12 de junho de 2002.

Local e Data

*Leila de Souza Lima Colabel*  
Assinatura e Carimbo

LLC - INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340

**FOLHA ANEXA**

**INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:**

⇒ **ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO**

**Bacharel em Química - CRQ 4ª Região - 04134047**

**RG: 12692655-4 - CPF: 087.190.058-06**

**Endereço: Rua dos Ipês, 118 - Jardim Santa Marta - ITAPIRA -  
São Paulo - CEP: 13.970-000**

⇒ **VALTER FREIRE TORRES RUSSO**

**Bacharel em Química - CRQ 4ª Região - 0413207**

**RG: 13600927 - CPF: 088.622.348-21**

**Endereço: Rua dos Ipês, 118 - Jardim Santa Marta - ITAPIRA  
- São Paulo.**

**CEP: 13970-000**

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SOLÚVEL ESTÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONCENTRADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE

6P

5 A presente invenção descreve uma composição farmacêutica solúvel estável para a administração de inibidores da HIV protease. Mais especificamente a composição compreende uma solução de um inibidor da HIV protease em uma combinação de solventes orgânicos farmacêuticos adequados, um surfatante e  
10 um amplificador de biodisponibilidade. É descrito também um processo de obtenção de composições farmacêuticas concentradas para a administração de inibidores da HIV protease. A composição da presente invenção é adequada a obtenção de soluções orais para a administração de drogas  
15 ativas e ao encapsulamento em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina mole.

O tratamento da AIDS ("Acquired Immunodeficiency Syndrom" - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) atualmente emprega medicamentos que devem ser administrados diariamente,  
20 muitos deles em doses elevadas e cujo tratamento preferencialmente não deve ser interrompido um dia sequer durante o resto da vida dos indivíduos infectados.

Uma das maiores preocupações dos profissionais de saúde que lidam com o tratamento dos indivíduos infectados pela  
25 AIDS é a possibilidade do desenvolvimento de vírus resistência, ocorrência plausível quando a droga ativa não atinge o(s) tecido(os) alvo(os) em quantidade mínima necessária à erradicação e/ou inativação completa do agente infeccioso. A resistência é sem dúvida um dos maiores  
30 problemas que podem surgir durante o tratamento de doenças causadas por agentes infecciosos e os esforços para evitá-la são freqüentes.

Há vários requisitos que uma droga deve cumprir de forma a ser considerada adequada ao uso terapêutico. Entre eles ela deve possuir eficácia terapêutica e para tal ela deve apresentar características adequadas de bioabsorção e biodisponibilidade, deve apresentar uma via de administração o menos invasiva possível de forma que o paciente não seja submetido a procedimentos dolorosos ou desconfortáveis em sua administração e, um fator de extrema importância, é que ela deve apresentar uma elevada aderência ou adesão do paciente ao tratamento.

A aderência pode ser definida como o ato, ação ou qualidade de ser consistente com a administração dos medicamentos prescritos. Ela é tão mais importante quanto maior for o tempo de duração da terapia à qual o paciente deverá ser submetido.

No tratamento da AIDS o sucesso da terapia com os anti-retrovirais depende principalmente da aderência do paciente à terapia propriamente dita, terapia esta que consiste na administração de quantidades significativas de diferentes medicamentos várias vezes ao dia.

Segundo o relatório final nomeado como "Avaliação da Aderência ao Tratamento por Anti-retrovirais em Usuários de Ambulatórios do Sistema Público de Assistência à AIDS no Estado de São Paulo" a não-aderência (ou não-adesão) aos novos medicamentos para a AIDS (anti-retrovirais em geral e inibidores de protease em particular) tem sido considerada como um dos perigos mais ameaçadores para a efetividade do tratamento, em nível individual, e para a disseminação de vírus-resistência, em nível coletivo. Isto porque os novos regimes terapêuticos para a AIDS parecem exigir do "aderente" a integração complexa entre conhecimentos, habilidade e aceitação, além de outros importantes fatores ligados ao

ambiente e ao cuidado em saúde. O relatório discorre também sobre o aspecto da não aderência ser um fenômeno universal em uma certa porcentagem, ocorrendo tanto em países ricos como em países pobres, mesmo em casos de doenças que envolvem potenciais riscos de vida.

8p

A aderência aos anti-retrovirais é motivo de grande apreensão dos profissionais de saúde, uma vez que pesquisas efetuadas neste sentido demonstram que a mesma é muito baixa mesmo em países ricos situando-se percentualmente em torno de 70% dos pacientes tratados (Walsh J., Dalton M., Gill J., Wilkinson D. Burgess A.P., Gazzard B.G. - Adherence to protease inhibitor based highly effective anti-retroviral therapy (HAART) in 12<sup>th</sup> World Aids Conference, Geneva 1998. Abstracts; Hecht F.M., Colfax G., Swanson M., Chesney M.A. - Adherence and effectiveness of protease inhibitors in clinical practice in 5<sup>th</sup> Conf. Retrovir. Oppor. Infect., San Francisco, 1998 Abstracts, e Eldred L. - Adherence in the era of protease inhibitors - John Hopkins AIDS Service). Este percentual é considerado muito baixo para uma doença fatal, especialmente ao se considerar que estes estudos trataram exclusivamente da aderência à quantidade de medicamentos recomendada.

Em particular um dos componentes do coquetel anti-aids corresponde a uma classe especial de medicamentos que atuam na inibição da protease retroviral, conhecidos como inibidores da protease. Os inibidores da protease são substâncias com elevado peso molecular, de caráter normalmente lipofílico, pouco solúveis em água e que normalmente apresentam baixa absorção e baixa biodisponibilidade quando administrados terapêuticamente em estado sólido. Devido a estas características, doses elevadas e freqüentes destas substâncias são necessárias para a

manutenção de um nível terapêutico circulante ideal no organismo.

As características físico-químicas dos inibidores da protease dificultam o desenvolvimento de composições concentradas para a administração destas drogas. Isto ocorre devido à baixa solubilidade que estas substâncias apresentam nas composições farmacêuticas até o momento propostas. 9p

Conforme dito anteriormente os inibidores da protease apresentam baixa absorção e biodisponibilidade se administrados em estado sólido. A administração destas substâncias na forma de xaropes ou soluções orais até o presente momento não tem sido bem aceita pelos pacientes tratados uma vez que elas apresentam sabor desagradável e difícil de mascarar através da adição de excipientes adequados.

Uma outra dificuldade referente à administração destas substâncias na forma de uma solução oral aos pacientes em tratamento recai sobre as dificuldades envolvidas em seu fracionamento com dispositivos dosadores, procedimento que inibe os pacientes de tomá-las quando se encontram em ambientes desconhecidos, ou mesmo acompanhados de outras pessoas, devido à curiosidade e ao preconceito inerente à condição estabelecida pela doença.

De forma a proporcionar um modo de administração mais discreto e adequado para os inibidores da protease, foram recentemente desenvolvidas composições voltadas à sua administração em cápsulas de gelatina mole, as quais consistem da composição líquida envolta por um revestimento na forma de uma película elástica de gelatina. Devido este caráter elástico proporcionar uma ingestão mais suave, sua aceitação é superior aos comprimidos convencionais ou às cápsulas de gelatina dura.



Outra grande importância deste tipo de composição é a possibilidade de administração de medicamentos numa forma líquida, onde o princípio ativo se encontra dissolvido em uma solução. Uma vez ingerida a cápsula se rompe no trato  
5 gastrintestinal liberando de forma homogênea seu conteúdo, que em se tratando de um líquido, não necessita ser primeiramente dissolvido pelo organismo de forma a ser absorvido por este. *10p*

Apesar das apresentações farmacêuticas terem evoluído de  
10 forma a lidar com a necessidade de disponibilizar estas substâncias numa forma solúvel e numa apresentação melhor aceita pelos pacientes, a realização final destas composições se demonstra pouco adequada à administração terapêutica destes medicamentos. Isto se deve principalmente a dois  
15 fatores: as cápsulas apresentam dimensões muito avantajadas para a administração oral e, devido à baixa concentração do princípio ativo nas mesmas e a necessidade de doses diárias elevadas, é necessária a administração de um número considerável de cápsulas a cada dose cumprida pelo paciente.

Estes dois fatores são aspectos negativos ao  
20 considerarmos a aderência do paciente à terapia. O fato das cápsulas apresentarem dimensões muito volumosas pode ser um interferente importante ao considerarmos a habilidade de ingestão dos pacientes que se encontrem acometidos por  
25 diversas infecções do aparelho gastrintestinal, ocorrência freqüente entre estes pacientes, e a necessidade de ingerir inúmeras cápsulas por dose.

Entre os inibidores da protease atualmente em uso terapêutico particularmente o [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10  
30 - hidroxí- 2-metil -5-(1-metiletil)-4-tiazolil]- 3,6-dioxo- 8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil ester, conhecido pelo nome genérico de

ritonavir, apresenta algumas propriedades que interferem diretamente no desenvolvimento de composições concentradas para a sua administração terapêutica. Esta substância apresenta polimorfismo, havendo uma diferença marcante de solubilidade entre seus diferentes polimorfos. 11f

Esta diferença de solubilidade entre os diferentes polimorfos foi responsável pela descontinuidade da composição inicialmente comercializada para a sua administração terapêutica, a qual passou a apresentar ao longo dos anos uma quantidade crescente de ritonavir na forma de cristais sólidos do polimorfo menos solúvel, ocorrência que passou a comprometer a eficácia deste medicamento na supressão do vírus da imunodeficiência humana - HIV. Temendo o desenvolvimento de vírus-resistência a esta substância graças à baixa biodisponibilidade desta forma cristalina, esta apresentação foi recolhida do mercado sendo temporariamente substituída pela solução oral, na qual este problema podia ser detectado pelos pacientes através da inspeção visual da composição buscando a presença de cristais desta substância que não podiam ser dissolvidos através da agitação manual do frasco.

A substituição da apresentação na forma de cápsulas para o ritonavir pela solução oral foi muito criticada e pouco aceita pelos pacientes que reclamavam de seu gosto metálico desagradável que persistia por horas após cada dose tomada, suprimindo fortemente o apetite já naturalmente comprometido pela doença.

A solução encontrada para resolver o problema de cristalização do polimorfo menos solúvel foi o desenvolvimento de uma nova composição procurando inibir a sua cristalização. Esta nova composição foi desenvolvida para ser administrada na forma de cápsulas de gelatina mole.

Apesar desta nova composição ter suprimido consideravelmente a cristalização do polimorfo menos solúvel ela apresenta algumas desvantagens tais como estabilidade físico-química reduzida, apresenta uma baixa concentração por cápsula

5 havendo a necessidade do paciente ingerir inúmeras cápsulas por tomada, além da cápsula possuir um tamanho muito volumoso sendo difícil sua deglutição pelos pacientes tratados principalmente indivíduos idosos, crianças e pacientes debilitados ou com infecções diversas do trato digestivo com  
10 comprometimento da cavidade bucal e da garganta.

Diante destes aspectos faz-se necessário o desenvolvimento de uma composição líquida que seja mais adequada à administração do ritonavir, composição esta que apresente estabilidade físico-química suficiente para ser  
15 estocada em temperatura ambiente, que possa ser preparada contendo uma concentração elevada deste princípio ativo de forma a reduzir o número de cápsulas ingeridas pelos  
20 pacientes a cada administração, que apresente potencial poder de inibição sobre a precipitação de seu polimorfo menos solúvel, que possa ser administrada na forma de solução oral ou como cápsulas de gelatina mole ou dura, sendo estas cápsulas de tamanho reduzido e adequado a uma fácil ingestão pelos pacientes, particularmente os idosos, crianças e pacientes debilitados.

25 Na literatura podemos encontrar algumas referências de composições farmacêuticas para a administração do ritonavir. Entre elas existe o documento WO 98/22106 que trata da composição farmacêutica do ritonavir atualmente disponível no mercado. Esta composição apresenta como solvente orgânico um  
30 ácido graxo de cadeia longa e um tensoativo farmacêutico aceitável. Apesar de proclamar ser esta composição estável em temperatura ambiente e seus exemplos estarem todos voltados a

obtenção de cápsulas concentradas de ritonavir (200mg/cápsula), sua realização comercial apresenta diferenças significativas sobre o conteúdo neste documento

13p  
5 de gelatina mole numa concentração de 100mg por cápsula. As cápsulas empregadas apresentam um peso médio de 1.000mg da composição, deste modo o ritonavir se encontra numa concentração de 10% em peso da composição. Esta escolha final para a composição comercial da cápsula é indicativa da falta  
10 de eficiência desta composição em inibir a precipitação do ritonavir numa concentração de 200mg/grama da composição (200mg/cápsula). Como consequência a cápsula comercialmente disponível é muito volumosa dificultando a ingestão e pouco concentrada obrigando os pacientes em tratamento a ingerirem  
15 inúmeras cápsulas diariamente de forma a receberem a quantidade terapêutica efetiva desta droga. Além deste fator, a bula do medicamento comercializado estabelece que estas cápsulas devem ser armazenadas sob refrigeração até seu uso final, quando podem permanecer em temperatura ambiente por um  
20 período não maior que um mês, advertência esta que denuncia a falta de estabilidade físico-química da composição em temperatura ambiente e pode novamente propiciar uma condição favorável a precipitação do polimorfo menos solúvel a exemplo do que ocorreu com a primeira composição desenvolvida que  
25 obrigatoriamente era também armazenada em geladeira.

Outra referência trata-se do depósito WO 96/39142 que trata de composições líquidas para a administração de vários inibidores da protease, entre eles o ritonavir, empregando como solvente uma mistura de mono e diglicerídios de ácidos  
30 graxos saturados C<sub>9</sub> a C<sub>10</sub>. Apesar do ritonavir ser citado neste documento, o desenvolvimento descrito experimentalmente trata somente de composições contendo saquinavir. Experimentalmente estas composições demonstram ser

1000000000

inadequadas ao preparo de composições estáveis de ritonavir, principalmente ao considerar o preparo de composições apresentando concentrações elevadas como por exemplo 200mg/1g de composição. Outro aspecto negativo desta composição é que para se obter a dissolução do ritonavir nos excipientes preconizados é necessário o emprego de elevadas temperaturas, um fator extremamente negativo por levar a degradação térmica desta substância.

4r

Outra referência trata-se do documento WO 98/57648 o qual descreve métodos de ampliar a biodisponibilidade de polimorfos cristalinos de vários compostos, entre eles o ritonavir. A técnica consiste na manufatura de micropartículas com tamanho médio inferior a 400nm. Os autores proclamam que devido ao tamanho reduzido das partículas, a manufatura de composições farmacêuticas contendo o agente biológico ativo preferentemente na forma de suspensão torna-se mais simples e a composição mais biodisponível. O documento discorre sobre o tipo de processamento que deve ser empregado na obtenção da matéria-prima microparticulada o qual além de representar uma etapa a mais de processamento da matéria-prima, trata-se de um procedimento dispendioso economicamente. Além destes fatores sabe-se que a administração do ritonavir na forma sólida é inadequada a uma boa bioabsorção e biodisponibilidade deste medicamento, sendo a administração ideal a proporcionada por composições nas quais ele se apresente solúvel. Outra importante observação é que a precipitação do polimorfo menos solúvel é independente da forma cristalina inicialmente empregada para o preparo das composições, mas sim dependente da capacidade dos excipientes contidos numa determinada composição em estabilizar e prevenir a precipitação desta forma sólida indesejável.

Existem outras referências que descrevem o preparo de soluções e concentrados pré-emulsionados adequados a estabilização de ingredientes ativos para a administração em cápsulas de gelatina mole, porém nenhuma delas descreve o uso no preparo de composições contendo ritonavir.

Um dos objetivos da presente invenção é uma composição farmacêutica estável na forma de uma solução contendo como ingrediente ativo o [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil-2-metil -5-(1-metiletil)-4-tiazolil]- 3,6 - dioxo -8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster, conhecido pelo nome genérico de ritonavir, adequada a obtenção de soluções orais ou à confecção de cápsulas de gelatina mole ou dura para a administração oral no tratamento da AIDS.

Outro objetivo da presente invenção é o processo de obtenção de composições farmacêuticas concentradas do [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil-2-metil -5-(1-metiletil)-4-tiazolil]- 3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir), processo este que permite a obtenção final da composição com elevada concentração deste princípio ativo sem a necessidade prévia de sua manipulação para a obtenção de uma forma polimórfica mais solúvel.

Atualmente o [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]-10-hidroxil-2-metil - 5 - (1-metiletil) - 4-tiazolil] -3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster, ritonavir, em sua composição farmacêutica comercial na forma de cápsulas de gelatina mole deve ser administrado numa dose diária de 1.200mg, distribuídas em duas administrações de 600mg cada. As cápsulas de gelatina mole comercialmente disponíveis apresentam o ritonavir numa quantidade de 100mg por cápsula.

Concentrações maiores não são formuladas devido à impossibilidade de estabilização da composição de forma a prevenir a precipitação do polimorfo menos solúvel, precipitação esta que interfere na biodisponibilidade final do ritonavir.

A terapia atual consiste na ingestão de seis cápsulas de ritonavir duas vezes ao dia perfazendo um total de 12 cápsulas ingeridas diariamente. Neste ritmo o paciente em tratamento deverá ingerir ao final de um mês um total de 360 cápsulas, reconhecidamente uma quantia extremamente elevada principalmente ao se considerar que além deste medicamento outros componentes do coquetel anti-aids deverão ser também administrados.

No preparo da composição atualmente comercializada há a necessidade de controle inicial da forma cristalina do ritonavir, a qual deve se apresentar na forma de seu polimorfo mais solúvel de forma a se alcançar a solubilização necessária ao preparo da composição. Devido à pouca solubilidade do ritonavir nos excipientes selecionados, a quantidade necessária destes para a sua dissolução é muito elevada na dose terapêutica adequada. Conseqüentemente cada cápsula de ritonavir comercialmente disponível contém o concentrado do princípio ativo numa quantidade final de 1.000mg da composição compreendendo a dose de 100mg do ritonavir. Esta quantidade de composição é enclausurada em cápsula de gelatina mole oblonga nº 20, a qual apresenta um comprimento médio de cerca de 220mm por um diâmetro de 100mm.

Prontamente podemos observar que estas cápsulas apresentam dimensões muito avolumadas, dificultando sua ingestão pelos pacientes submetidos à terapia, principalmente as crianças, os idosos e os pacientes acometidos de infecções

variadas do trato digestivo normalmente presentes em casos agudos da doença.

A composição farmacêutica solúvel da presente invenção compreende os seguintes ingredientes:

17R

- 5           1. [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil- 2-metil -  
5- (1-metiletil) -4 -tiazolil] - 3,6-dioxo-8,11-  
bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-  
oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir);
- 10          2. Uma mistura de solvente e co-solvente alcoólicos de  
C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>;
3. Uma mistura de mono/diglicérides de cadeia média de  
C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>;
4. Um surfatante não iônico;
5. Um antioxidante farmacêutico adequado.

15           Opcionalmente a composição farmacêutica da presente invenção pode também conter:

- (a) um estabilizador de emulsões;
- (b) Um corretor de polaridade.

20           Como ingrediente ativo da composição é empregado o [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil- 2-metil -5-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12-tetraaza -tridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster, conhecido pelo nome genérico de ritonavir. O ritonavir é empregado numa concentração variando de 1,0% a 60% em peso da  
25           composição final. Mais preferentemente ele é empregado numa concentração de 10% a 50% da composição final.

30           A composição farmacêutica compreende ainda uma mistura de um solvente e um co-solvente alcoólicos adequada à prevenção da precipitação do ritonavir. Dentre os solventes alcoólicos adequados ao preparo da composição da presente



13/40

invenção se destacam os álcoois de  $C_2-C_4$ . Preferentemente como mistura de álcoois são empregados o etanol como solvente e o propilenoglicol como co-solvente. O etanol pode ser empregado numa concentração variando de 5,0% a 20% em peso da composição final, mais preferentemente numa concentração variando de 5,0% a 15% em peso da composição final, enquanto que o propilenoglicol poderá ser empregado numa concentração variando de 5,0% a 20% em peso da composição final ou mais preferentemente de 5,0% a 15% em peso da composição final. Juntos o solvente e o co-solvente alcoólicos perfazem uma concentração final variando de 10% a 30% em peso da composição final.

A composição farmacêutica da presente invenção compreende também um mistura de mono/diglicérides de cadeia média de  $C_8$  a  $C_{10}$ , a qual possui a propriedade de ampliar a biodisponibilidade de drogas que normalmente apresentam baixa solubilidade. Sua atividade é expressa através da uma eficiente solubilização e dispersão do ingrediente ativo além de exercer sua propriedade diretamente na barreira de células epiteliais do trato gastrintestinal melhorando a absorção e o transporte do ingrediente ativo através desta barreira. No mercado existem algumas apresentações comerciais desta mistura de mono/diglicérides de cadeia média, entre elas destaca-se o Akoline MCM o qual apresenta altíssima pureza e qualidade farmacêutica adequada ao preparo da composição da presente invenção. Na composição da presente invenção preferentemente esta mistura de mono/diglicérides de cadeia média é empregada numa concentração que pode variar de 20% a 80% em peso da composição final, mais preferentemente ainda ele é empregado numa concentração de 20% a 70% em peso da composição final.

A composição da presente invenção poderá ter sua fórmula acrescida de um surfatante não iônico líquido, selecionado entre os derivados do óleo de rícino polietoxilados, preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (por exemplo o Cremofor EL) e o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (por exemplo o Cremofor RH 40). Outros surfatantes adequados ao uso na presente invenção são os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, compostos conhecidos como polisorbatos. Dentre os polisorbatos que poderão ser empregados na presente invenção destacam-se os polisorbatos líquidos como o polisorbato 20, 40, 60 e 80. Na presente invenção os surfatantes são empregados em quantidades que variam de 0,1% a 20% em peso da composição final.

De forma a ampliar a estabilidade das composições da presente invenção, substâncias conhecidas como antioxidantes poderão ser acrescentadas para evitar a decomposição ou degradação acelerada da composição. Dentre os antioxidantes adequados ao uso com os ingredientes da presente invenção destacam-se o alfa-tocoferol e o hidroxitolueno butilado (BHT). Na composição da presente invenção o antioxidante é empregado numa concentração que varia de 0,001% a 2,0% do peso final da composição.

Opcionalmente nas composições da presente invenção poderá ser empregado o polietilenoglicol 400 (PEG 400) como estabilizador de emulsões. O uso de PEG 400 como estabilizador de emulsões encontra sua aplicação voltada principalmente a sistemas que apresentam pequenas quantidades de água. A presença de uma pequena quantidade de água nas composições da presente invenção pode ser proveniente dos solventes empregados, bem como pode ser adicionada de forma a proporcionar umidade mínima suficiente e necessária a manter

a cápsula de gelatina mole com suas propriedades plásticas evitando o ressecamento da película de gelatina que envolve a composição, o que a tornaria friável podendo se romper facilmente através do atrito. Na presente invenção o polietilenoglicol 400 poderá ser empregado numa concentração variando de 0% a 60% em peso da composição.

20p

De forma a garantir uma maior estabilidade à precipitação adicionalmente poderão ser empregados agentes corretores de polaridade, agentes estes capazes de conferir ao meio uma ligeira polaridade de forma a prevenir a precipitação do ritonavir. Como corretores de polaridade adequados à composição da presente invenção destacam-se os ácidos farmacêuticos adequados, especialmente o ácido cítrico e o ácido ascórbico. Os corretores de polaridade são empregados numa concentração que pode variar de 0% a 0,5% do peso final da composição.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção consiste de uma solução na qual o princípio ativo ritonavir se encontra completamente dissolvido. Esta composição se apresenta como uma solução límpida, transparente e na forma de um óleo de consistência pouco viscosa.

A característica principal desta composição é a possibilidade dela ser formulada apresentando uma elevada concentração do princípio ativo ritonavir, quando comparada à composição comercialmente disponível. Enquanto a concentração da composição farmacêutica empregada nas cápsulas de gelatina mole atualmente comercializadas compreende 10% de ritonavir, a concentração da composição farmacêutica da presente invenção pode compreender concentrações de 1,0% a 60% de ritonavir em peso da composição, ou seja, podendo alcançar uma concentração 6 vezes superior à da composição atualmente empregada.

De acordo com a presente invenção a composição farmacêutica descrita compreende o ritonavir numa concentração variando de 10,0mg/1,0g de composição final a 600mg/1,0g de composição final.

21p

5 Diante deste aperfeiçoamento que permite a obtenção de concentrações mais elevadas para a composição, o regime de administração deste medicamento pode ser melhorado e simplificado. A quantidade de cápsulas ingeridas pode ser reduzida e/ou as cápsulas podem ser miniaturizadas de forma a  
10 apresentarem um tamanho mais adequado à ingestão.

Considerando que um dos principais fatores da não aderência ou aderência parcial dos pacientes ao tratamento com os inibidores da protease, em especial o ritonavir, é a quantidade de cápsulas ingeridas diariamente e o seu tamanho  
15 desconfortável à ingestão, a composição farmacêutica concentrada da presente invenção apresenta uma alternativa extremamente favorável à aderência do paciente ao tratamento. Através do aperfeiçoamento alcançado é possível a administração de quantidades terapêuticas maiores de  
20 ritonavir por cápsula administrada, reduzindo consideravelmente o número de cápsulas ingeridas por tomada. Outra alternativa para ampliar a adesão do paciente ao tratamento é a possibilidade de se promover a manufatura de uma cápsula com tamanho consideravelmente reduzido,  
25 facilitando sua administração a pacientes que apresentem dificuldade em ingerir as cápsulas volumosas atualmente disponíveis no mercado.

Outro objetivo da presente invenção é o processo de obtenção desta composição concentrada. A realização comercial  
30 atualmente no mercado do ritonavir consiste de uma composição na qual o princípio ativo o ritonavir empregado em sua manufatura deve apresentar uma forma cristalina controlada e

22p

preferentemente livre de seu polimorfo menos solúvel, de forma que ocorra a sua completa solubilização nos excipientes empregados sem o uso prolongado de elevadas temperaturas evitando a degradação dos ingredientes da composição. O

5 processo empregado no preparo da presente composição concentrada permite o trabalho com qualquer forma cristalina do ritonavir, não havendo a necessidade de submeter este princípio ativo a processos de cristalização controlada ou modificação de seu aspecto cristalino previamente ao preparo

10 da composição farmacêutica.

De forma a privilegiar o uso de qualquer forma cristalina para a obtenção da composição farmacêutica da presente invenção, seu preparo preferentemente será efetuado empregando um processo especial de solubilização diferente do

15 processo empregado nas referências até o momento propostas, a qual consiste da solubilização direta do ritonavir nos excipientes empregados para a obtenção da composição até o momento disponível no mercado.

De acordo com o processo atual de solubilização direta

20 nos excipientes da composição para a obtenção da composição concentrada da presente invenção haveria a necessidade inicial de se trabalhar com o polimorfo mais solúvel e adicionalmente promover o aquecimento dos excipientes da composição a temperaturas moderadas (de 45°C a 60°C). Como o

25 emprego de temperaturas muito elevadas é deletério à estabilidade do ritonavir, há a necessidade de se empregar um processo diferenciado para a obtenção da composição concentrada solúvel de ritonavir da presente invenção.

O processo de obtenção da composição farmacêutica

30 concentrada de [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil-2-metil - 5- (1 - metiletil) - 4 - tiazolil] - 3,6 - dioxo-8,11-bis(fenilmetil) - ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-

oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir) consiste das seguintes etapas:

23hr

- 5 a) Dissolução completa do [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxil- 2-metil -5-(1-metiletil)-4-tiazolil]- 3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)- ácido 2,4,7,12- tetraazatriecan - 13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir) numa quantidade suficiente de um solvente alcoólico de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sob temperatura controlada;
- 10 b) Eliminação de partículas sólidas por filtração;
- c) Evaporação do álcool C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sob pressão reduzida a baixa temperatura à metade da concentração inicial;
- 15 d) Adição do co-solvente alcoólico, da mistura de mono/diglicérides de cadeia média C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, do antioxidante e eventualmente do estabilizador de emulsões e do corretor de polaridade nas quantidades apropriadas para o emprego na composição;
- 20 e) Remoção do solvente alcoólico residual até que a quantidade presente na solução corresponda à quantidade desejada na composição;
- f) Adição do surfatante sob agitação constante até completa mistura na composição;
- 25 g) Correção do peso final da composição com eventual adição do solvente alcoólico empregado para a dissolução inicial do ritonavir.

30 Inicialmente o ritonavir é dissolvido completamente numa quantidade do solvente alcoólico, preferentemente o etanol, suficiente para a obtenção de uma solução completamente límpida. De forma a evitar qualquer degradação do ingrediente

24/12

ativo, a dissolução é efetuada numa faixa de temperatura variando de 30°C a 45°C, sob agitação. Para garantir a ausência de partículas sólidas que possam desencadear o processo de precipitação posterior, esta solução alcoólica é filtrada através do emprego de técnicas usuais de filtração, e a solução límpida é submetida ao processo de evaporação sob pressão reduzida numa temperatura máxima de 40°C. Esta evaporação prossegue até cerca de 50% do volume empregado do solvente alcoólico para a dissolução do ritonavir ter sido destilado. Neste ponto é adicionado o co-solvente alcoólico (o propilenoglicol), a mistura de mono/diglicérides de cadeia média, o antioxidante (butil hidróxi tolueno ou o alfa-tocoferol) e eventualmente o estabilizador de emulsões (polietilenoglicol 400 - PEG 400) e o corretor de polaridade (ácido cítrico ou o ácido ascórbico), nas quantidades desejadas na composição final. Em seguida procede-se a evaporação do solvente alcoólico (etanol) sob pressão reduzida numa temperatura máxima de 40°C até que sua quantidade presente na composição corresponda à quantidade final nela desejada. A este líquido resultante é adicionada a quantidade empregada do surfatante na composição (óleo de rícino polietoxilado 35, e/ou óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado, e/ou o polisorbato 20, 40, 60 ou 80) e o líquido é mantido sob agitação até completa solubilização do mesmo. Finalmente, a composição é pesada e caso seja necessário efetuar alguma correção em peso a mesma é efetuada empregando o etanol.

Preferentemente o solvente alcoólico empregado na dissolução inicial do ritonavir é o etanol, o qual além de fazer parte da composição apresenta baixo ponto de ebulição sendo possível a sua remoção a temperaturas bastante baixas facilmente através de procedimentos de destilação ou evaporação à pressão reduzida.

Através deste procedimento é possível obter a composição concentrada do ritonavir numa forma estável, onde o princípio ativo se encontre completamente solubilizado sem a presença de formas micro cristalinas ou partículas sólidas, as quais seriam capazes de desencadear a cristalização do polimorfo menos solúvel com o tempo, interferindo com as características ideais de absorção e biodisponibilidade deste medicamento. 25fr

Através deste processo não há a necessidade de se empregar o princípio ativo ritonavir numa forma cristalina especial como a utilização do polimorfo mais solúvel ou uma forma amorfa, excluindo a necessidade de um processamento desta matéria-prima anterior à sua utilização para o preparo das composições farmacêuticas. Adicionalmente através deste avanço técnico torna-se possível obter composições altamente concentradas do ritonavir, impossíveis de serem obtidas através de procedimentos de solubilização direta sem considerável degradação dos ingredientes da composição.

A combinação dos excipientes que compõem a composição da presente invenção demonstra ser adequada em evitar a precipitação do ritonavir. O concentrado solúvel correspondente a esta composição obtido através deste processo apresenta grande estabilidade frente a possíveis precipitações ou cristalizações e a alterações de seu estado físico. Mesmo quando a composição é submetida durante períodos prolongados a baixas temperaturas (2°C a 8°C) não há formação de géis ou de estruturas cristalinas ou micro cristalinas, as quais desencadeariam a precipitação ou cristalização do princípio ativo, evento que poderia prejudicar a absorção e a biodisponibilidade final deste inibidor da protease, que não se encontraria mais completamente solúvel na composição.



Esta estabilidade apresentada pela composição da presente invenção frente à cristalização do ritonavir, garante que o mesmo seja entregue e/ou liberado em seu local de absorção numa forma solúvel adequada a uma pronta absorção pelo organismo. 26/

Os estudos de estabilidade realizados com a composição concentrada da presente invenção demonstram resultados consistentes referentes à manutenção do princípio ativo num estado solúvel adequado à administração e à pronta absorção da droga pelo organismo.

A composição farmacêutica solúvel da presente invenção poderá ser administrada na forma de solução oral, sendo neste caso passível de fracionamento através de dispositivos fracionadores adequados. No caso das soluções orais a composição poderá ser acrescida de excipientes aromatizantes, corantes e outras substâncias que sejam capazes de mascarar e/ou conferir gosto, odor e aparência agradáveis à composição.

Numa realização preferencial da presente invenção a composição farmacêutica concentrada descrita é encapsulada em cápsulas de gelatina mole, as quais apresentam propriedades uniformes de liberação de seu conteúdo no trato gastrointestinal, além de apresentarem melhor receptividade pelos pacientes tratados, devido às suas propriedades elásticas proporcionarem uma ingestão mais suave. Além destes fatores, a administração em forma de cápsulas permite um melhor manejo da dose administrada isentando o paciente de fracionamentos prévios da composição, além de proporcionar ao paciente uma forma de administração insípida.

Um importante fator referente à administração da composição da presente invenção na forma de cápsulas de gelatina mole é a possibilidade de reduzir consideravelmente

o número de cápsulas ingeridas por tomada e/ou a redução do volume final da cápsula em si. Conforme citado anteriormente o ritonavir em sua apresentação atualmente comercializada deve ser administrado ao paciente num regime que consiste da ingestão de seis cápsulas de gelatina mole duas vezes ao dia perfazendo um total de doze cápsulas de ritonavir por dia. Além do número elevado de cápsulas que devem ser constantemente ingeridas, há o problema relativo ao tamanho da cápsula que, por ser muito volumosa, representa um obstáculo consistente a aderência dos pacientes à terapia devido à dificuldade de ingestão. Graças ao aperfeiçoamento alcançado pela presente invenção em impedir a cristalização do ritonavir em soluções concentradas, a quantidade de cápsulas administradas poderá ser consideravelmente reduzida e/ou o tamanho das cápsulas poderá ser reduzido de forma a proporcionar uma apresentação final de fácil ingestão aos pacientes em tratamento.

Através do emprego da composição da presente invenção, é possível confeccionar cápsulas de gelatina mole capazes de entregar quantidades de 200mg de ritonavir por cápsula ou mesmo 300mg de ritonavir por cápsula, o que reduziria o regime de tomada para um total de apenas 6 ou ainda 4 cápsulas ao dia. Esta alteração significativa no regime de administração desta droga contribuirá fortemente com a aderência dos pacientes submetidos à terapia, proporcionando um regime de tomada simplificado e desvinculado da necessidade de ingestão de uma grande quantidade deste medicamento para a supressão do vírus.

A técnica envolvida no preparo da cápsula de gelatina mole é bastante conhecida, consistindo basicamente do emprego de gelatina, agente plastificante e água em proporções definidas. Adicionalmente o material da cápsula pode conter

aditivos como corantes, pigmentos e aromatizantes entre outros. Várias técnicas podem ser empregadas para o preparo das cápsulas de gelatina mole. Como exemplo, sua manufatura pode consistir de um processo com costura ou sem costura, rotatório, com o uso de maquinário específico, entre outros. A título de exemplo as cápsulas de gelatina mole empregadas como invólucro da composição farmacêutica concentrada da presente invenção poderiam consistir de gelatina, glicerol como agente plastificante, propilparabeno, dióxido de titânio, água, outras substâncias corantes e serem manufaturadas através de técnica convencional para conterem a composição.

De forma genérica a composição da presente invenção poderá ser submetida a qualquer processo atualmente existente de manufatura de cápsulas de gelatina mole, desde que este não interfira consideravelmente em sua composição, ou seja, em cujo processo de produção não ocorra alteração significativa da proporção entre os seus ingredientes, seja por evaporação devido à ação de calor, processo de secagem ou qualquer outro tipo de processamento.

A seguir são apresentados exemplos ilustrativos porém não exaustivos da composição da presente invenção e de seu preparo, bem como testes que demonstram sua estabilidade e manutenção de suas propriedades como um concentrado solúvel do ritonavir ao longo do tempo.

#### Procedimento geral de preparo da composição farmacêutica concentrada:

As composições da presente invenção podem ser preparadas de acordo com o seguinte procedimento. O ritonavir é dissolvido em uma quantidade de etanol suficiente para a sua dissolução completa numa temperatura de 30° a 45°C. A solução etanólica límpida é filtrada e levada a um dispositivo de

evaporação rotativo a vácuo, no qual o etanol é destilado a pressão reduzida com o emprego de uma temperatura de cerca de 40°C até que metade do etanol inicialmente adicionado seja removido. Uma vez o etanol reduzido adiciona-se o co-solvente orgânico (propilenoglicol), os mono/diglicérides de cadeia média, o antioxidante e eventualmente o agente estabilizador de emulsões e o agente corretor de polaridade. O sistema permanece sob agitação constante até a formação de uma solução límpida. O surfatante é então adicionado e o sistema é mantido sob agitação até se formar uma solução límpida. O peso da solução é medido e na eventualidade de acertar o peso da composição final o mesmo é corrigido com etanol.

De acordo com este procedimento foram preparados os seguintes exemplos:

#### 15 EXEMPLO 1

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	50,980
Hidróxi tolueno butilado (BHT)	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,00
Água	0,995

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

#### EXEMPLO 2

00002382

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	51,975
Hidróxi tolueno butilado (BHT)	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,00

30h

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

## EXEMPLO 3

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	51,950
Hidróxi tolueno butilado (BHT)	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000

10 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

## EXEMPLO 4

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	50,955
Hidróxi tolueno butilado (BHT)	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	0,995

31p

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas

5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

## EXEMPLO 5

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	23,4875
Polietilenoglicol 400 (Peg 400)	23,4875
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	10,00
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas

10

cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

EXEMPLO 6

32p

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	23,475
Polietilenoglicol 400 (Peg 400)	23,475
Hidroxi tolueno butilado	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	10,00
Água	1,000

5 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

10 EXEMPLO 7

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	51,875
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Ácido cítrico	0,100

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula. *33fr*

**EXEMPLO 8**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	51,850
Hidroxi tolueno butilado	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Ácido cítrico	0,100

10 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

**EXEMPLO 9**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	50,875
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000



35	
Ácido cítrico	0,100
Água	1,000

24/1

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

#### EXEMPLO 10

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	50,850
Hidroxi tolueno butilado	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Ácido cítrico	0,100
Água	1,000

10 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

#### EXEMPLO 11

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,0
Etanol	12,0

Propilenoglicol	10,0
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	23,9375
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	23,9375
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	10,0
Ácido cítrico	0,1

35p

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

**EXEMPLO 12**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,0
Etanol	12,0
Propilenoglicol	10,0
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	23,925
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	23,925
Hidroxi tolueno butilado	0,050
Óleo de rícino polietoxilado 35	10,0
Ácido cítrico	0,1

10 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

## EXEMPLO 13

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	26,4375
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	26,4375
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	5,000
Ácido ascórbico	0,100

36p

5 A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

## Exemplo 14

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20,00
Etanol	12,00
Propilenoglicol	10,00
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	25,9375
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	25,9375
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	5,000
Ácido ascórbico	0,100
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula. *31p*

**EXEMPLO 15**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	45,7775
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	5,1975
Hidroxi tolueno butilado	0,025
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

**EXEMPLO 16**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	20
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	45,8775
Poletilenoglicol 400 (PEG 400)	5,0975
Hidroxi tolueno butilado	0,025

Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	1,000

38p

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 200mg/cápsula.

**EXEMPLO 17**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	30
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	40,925
Hidroxi tolueno butilado	0,075
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 150mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 10 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 300mg/cápsula.

**EXEMPLO 18**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	30
Etanol	12
Propilenoglicol	10

Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	41,925
Hidroxi tolueno butilado	0,075
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000

39p

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 150mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 300mg/cápsula.

**EXEMPLO 19**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	30
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	36,8325
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)	4,0925
Hidroxi tolueno butilado	0,075
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 150mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 10 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 300mg/cápsula.

**EXEMPLO 20**

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	30
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	33,2325
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)	3,6925
Hidroxi tolueno butilado	0,075
Óleo de rícino polietoxilado 35	10,000
Água	1,000

40p

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 150mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 300mg/cápsula.

## EXEMPLO 21

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	10
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	60,9875
Hidroxi tolueno butilado	0,0125
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 50mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas

cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula.

EXEMPLO 22

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	10
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	15,5
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)	46,4875
Hidroxi tolueno butilado	0,0125
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 50mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula.

10 EXEMPLO 23

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	10
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	30,4875
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)	30,500
Hidroxi tolueno butilado	0,0125
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Água	1,000



A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 50mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 5 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula. *42p*

#### EXEMPLO 24

Componente	Porcentagem em peso
Ritonavir	10
Etanol	12
Propilenoglicol	10
Mono/diglicérides de cadeia média (AKOLINE MCM)	48,710
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)	12,1775
Hidroxi tolueno butilado	0,0125
Óleo de rícino polietoxilado 35	6,000
Ácido Cítrico	0,100
Água	1,000

A composição descrita acima foi dividida em duas porções uma delas acondicionada em cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 500mg/cápsula conferindo uma dose de ritonavir de 50mg/cápsula, e com a outra porção foram confeccionadas 10 cápsulas de gelatina mole numa quantidade de 1.000g/cápsula contendo uma dose de ritonavir de 100mg/cápsula.

As composições farmacêuticas da presente invenção foram 15 submetidas às seguintes condições para a avaliação de sua estabilidade. Segundo o protocolo dos estudos, qualquer desvio obtido acima do estabelecido como parâmetro para a qualidade da composição foi indicativo da ausência de estabilidade na condição previamente estabelecida para o 20 estudo.

**ESTUDO 1:**

43p

Cápsulas de gelatina mole preenchidas com a composição da presente invenção foram submetidas ao estudo de estabilidade conduzido à temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , umidade relativa de  $60\% \pm 5\%$ ). Para a avaliação da estabilidade foram efetuados testes de aparência da composição, doseamento, teor de impurezas individuais e totais, entre outros. Até o presente momento os dados coletados de estabilidade perfazem um tempo de estudo de seis meses em temperatura ambiente. Um frasco de vidro âmbar contendo a composição foi mantido nas mesmas condições do estudo para controle.

**ESTUDO 2:**

Cápsulas de gelatina mole preenchidas com a composição da presente invenção foram submetidas ao estudo de estabilidade acelerado ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , umidade relativa de  $75\% \pm 5\%$ ). Para avaliação da estabilidade foram efetuados testes de aparência da composição, de doseamento, teor de impurezas individuais e totais, entre outros. Até o presente momento os dados coletados de estabilidade perfazem um tempo de estudo acelerado de seis meses. Um frasco de vidro âmbar contendo a composição foi mantido nas mesmas condições do estudo para controle.

**ESTUDO 3:**

Cápsulas de gelatina mole preenchidas com a composição da presente invenção foram submetidas ao estudo de cristalização sob refrigeração ( $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ). O intuito deste estudo é o de monitorar a precipitação do ritonavir nas composições concentradas quando submetido a baixas temperaturas, condição que acelera a formação de cristais no caso das composições não estabilizadas. Um frasco de vidro âmbar contendo a

composição original foi armazenado na mesma condição do estudo para controle.

## RESULTADOS

Todas as preparações apresentaram resultados satisfatórios nos testes submetidos. A tabela abaixo resume alguns dos lotes estudados a título de demonstração:

Exemplo	Condição do Estudo	Doseamento	Impurezas Individuais	Impurezas Totais	Aparência
1	TA	Inicial = 99,76% Final = 99,73%	Inicial = 0,01% Final = 0,01%	Inicial = 0,01% Final = 0,01%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
1	AC	Inicial = 99,76% Final = 98,38%	Inicial = 0,01% Final = 0,03%	Inicial = 0,01% Final = 0,04%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
1	REF	Inicial = 99,76% Final = 99,54%	Inicial = 0,01% Final = 0,01%	Inicial = 0,01% Final = 0,01%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
5	TA	Inicial = 99,91% Final = 99,79%	Inicial = 0,02% Final = 0,02%	Inicial = 0,02% Final = 0,03%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
5	AC	Inicial = 99,91% Final = 97,88%	Inicial = 0,02% Final = 0,08%	Inicial = 0,02% Final = 0,12%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
5	REF	Inicial = 99,91% Final = 99,85%	Inicial = 0,02% Final = 0,02%	Inicial = 0,02% Final = 0,02%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
10	TA	Inicial = 98,19% Final = 98,22%	Inicial = 0,09% Final = 0,10%	Inicial = 0,16% Final = 0,15%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida
10	AC	Inicial = 98,19%	Inicial = 0,09%	Inicial = 0,16%	Inicial = Solução

		Final = 96,98%	Final = 0,11%	Final = 0,21%	Límpida Final = Solução Límpida
10	REF	Inicial = 98,19% Final = 98,18%	Inicial = 0,09% Final = 0,09%	Inicial = 0,16% Final = 0,18%	Inicial = Solução Límpida Final = Solução Límpida

TA = Temperatura Ambiente; AC = Estudo acelerado; REF = Sob Refrigeração.

452

Os testes analíticos aos quais as amostras foram submetidas até o presente momento demonstram que todas as composições testadas se encontram dentro dos parâmetros analíticos de aprovação. O estudo de estabilidade acelerado conduzido com as composições da presente invenção demonstraram que as mesmas são estáveis nas condições do teste. Durante o período de avaliação de estabilidade não houve alteração significativa nos parâmetros analisados. O doseamento permaneceu dentro da especificação inicial, bem como o teor de impurezas individuais e totais demonstrou permanecer constante ou pouco variar durante o tempo de estudo.

As composições que se encontram sob observação a baixa temperatura não apresentaram qualquer alteração de seu estado físico, formação de géis ou presença de cristais ou sólidos micro cristalinos. A única alteração observada foi um pequeno aumento da viscosidade da composição quando refrigerada, mas insuficiente para causar alterações significativas nos vários testes aos quais as composições foram submetidas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica solúvel estável caracterizada pelo fato de compreender:

H6p

5

(a) Uma quantidade terapêutica do inibidor da protease [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxí- 2-metil - 5- (1 - metiletil) - 4 - tiazolil] - 3,6 - dioxo- 8,11-bis(fenilmetil) - ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir);

10

(b) Uma mistura de um solvente e um co-solvente alcoólicos;

(c) Uma mistura de mono/diglicérides de cadeia média C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>;

(d) Um surfatante farmacêutico adequado;

15

(e) Um antioxidante.

2. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de opcionalmente poder compreender:

(a1) Um estabilizador de emulsões;

20

(b1) Um corretor de polaridade.

3. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar o inibidor da protease [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - hidroxí- 2-metil - 5- (1 - metiletil) - 4 - tiazolil] - 3,6 - dioxo-8,11-bis(fenilmetil) - ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir) numa concentração de 1,0% a 60% em peso da composição final, mais preferentemente numa concentração de 10% a 50% em peso da composição final;

25

B000000000

4. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do solvente alcoólico ser empregado numa concentração de 5,0% a 20% em peso da composição final, mais preferentemente numa  
5 concentração de 5,0% a 15% em peso da composição final;
5. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do co-solvente alcoólico ser empregado numa concentração de 5,0% a 20% em peso da composição final, mais preferentemente numa  
10 concentração de 5,0% a 15% em peso da composição final;
6. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do solvente e do co-solvente alcoólicos serem empregados numa concentração de 10% a 40% em peso da composição final, mais preferentemente numa concentração de 10% a 30% em  
15 peso da composição final;
7. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da mistura de mono/diglicérides de cadeia média C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> ser empregada numa concentração de 20% a 80% em peso da composição final, mais preferentemente numa concentração de 20% a 70% em peso da composição final;  
20
8. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do surfatante ser empregado numa concentração de 0,1% a 20% em peso da composição final;  
25
9. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do antioxidante ser empregado numa concentração de 0,001% a 2,0% em peso da composição final;  
30

47p

10. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do solvente alcoólico ser o etanol e do co-solvente alcoólico ser o propilenoglicol;
- 5 11. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do surfatante ser o óleo de rícino polietoxilado 35, e/ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado, e/ou os polisorbatos 20, 40, 60 ou 80;
- 10 12. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do antioxidante ser o hidróxi tolueno butilado e/ou o alfa-tocoferol;
- 15 13. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo fato de empregar um agente estabilizador de emulsões numa concentração de 0% a 60% em peso da composição final;
- 20 14. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato do agente estabilizador de emulsões empregado ser o polietilenoglicol 400 (PEG 400);
- 25 15. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de empregar um agente corretor de polaridade numa concentração de 0% a 0,5% em peso da composição final;
- 30 16. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato do agente corretor de polaridade empregado ser o ácido cítrico e/ou o ácido ascórbico;
17. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser empregada para a administração oral na forma de

usp

solução oral, cápsulas de gelatina dura e/ou cápsulas de gelatina mole;

5 18. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser preferentemente empregada para a administração oral na forma de cápsulas de gelatina mole;

19. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser empregada no tratamento de infecções virais;

10 20. Composição farmacêutica solúvel estável de acordo com uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser empregada em medicina ou veterinária.

15 21. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - [hidroxi- 2-metil - 5- (1 - metiletil) - 4 - tiazolil] - 3,6 - dioxo-8,11-bis(fenilmetil) - ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir) , caracterizado pelo fato de compreender as seguintes etapas:

20 (a2) Dissolver completamente o [5S- (5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)] - 10 - [hidroxi- 2-metil - 5- (1 - metiletil) - 4 - tiazolil] - 3,6 - dioxo-8,11-bis(fenilmetil) - ácido 2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico 5-tiazolilmetil éster (ritonavir), numa quantidade  
25 suficiente de um solvente alcoólico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, sob temperatura controlada;

(b2) Eliminar partículas sólidas por filtração;

30 (c2) Evaporar o solvente alcoólico C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sob pressão reduzida a baixa temperatura à metade de concentração inicial;



(d2) Adicionar o co-solvente alcoólico, a mistura de mono/diglicérides, o antioxidante, o estabilizador de emulsões e o agente corretor de polaridade nas quantidades apropriadas para o emprego na composição;

50f

(e2) Remover o solvente alcoólico por destilação sob pressão reduzida até que a quantidade presente na composição corresponda à quantidade desejada na composição;

10 (f2) Adicionar o surfatante sob agitação constante e agitar até completa mistura na composição;

(g2) Corrigir o peso final da composição com adição do solvente alcoólico empregado na dissolução inicial do ritonavir, se necessário.

15 22. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o solvente alcoólico empregado em (a2) o etanol;

20 23. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser a dissolução descrita em (a2) efetuada a uma temperatura de 30°C a 45°C;

25 24. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser a evaporação do solvente alcoólico sob pressão reduzida conduzida a uma temperatura de no máximo 40°C;

30 25. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o co-solvente empregado o propilenoglicol;

26. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser a mistura de mono/diglicérides uma mistura de mono/diglicérides de cadeia média  $C_8-C_{10}$ ; 54
- 5 27. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o antioxidante o butil hidroxitolueno ou o alfa-tocoferol;
- 10 28. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o estabilizador de emulsões o polietilenoglicol 400 (PEG 400);
- 15 29. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o agente corretor de polaridade o ácido cítrico ou o ácido ascórbico;
- 20 30. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser o surfatante o óleo de rícino polietoxilado 35, e/ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado, e/ou os polisorbatos 20, 40, 60 ou 80;
- 25 31. Processo de obtenção de composições farmacêuticas solúveis concentradas de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por ser empregado no preparo de composições concentradas de ritonavir para a administração oral.

## RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SOLÚVEL ESTÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE E PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONCENTRADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE INIBIDORES DA HIV PROTEASE

5

52p

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica solúvel estável para a administração de inibidores da HIV protease. Mais especificamente a composição compreende uma solução de um inibidor da HIV protease em uma combinação de solventes orgânicos farmacêuticos adequados, um surfatante e um ampliador de biodisponibilidade. É descrito também um processo de obtenção de composições farmacêuticas concentradas para a administração de inibidores da HIV protease. A composição da presente invenção é adequada a obtenção de soluções orais para a administração de drogas ativas e ao encapsulamento em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina mole.

10

15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**